

PCT/JP 2004/013989

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

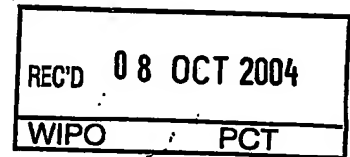
16.09.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 9月17日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-324150  
[ST. 10/C]: [JP 2003-324150]



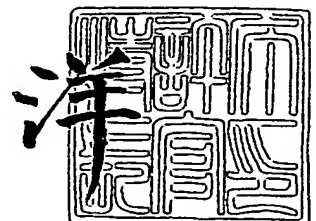
出 願 人  
Applicant(s): 住友化学工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3078932

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P156232  
【提出日】 平成15年 9月17日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D215/02  
A61K 31/47

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住友化学工業株式会社  
内  
【氏名】 東 清史

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住友化学工業株式会社  
内  
【氏名】 富ヶ原 祥隆

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住化テクノサービス株  
式会社内  
【氏名】 高橋 淳也

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住化テクノサービス株  
式会社内  
【氏名】 高橋 千鶴子

【特許出願人】  
【識別番号】 000002093  
【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100093285  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 久保山 隆  
【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】  
【識別番号】 100113000  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 中山 亨  
【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】  
【識別番号】 100119471  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 榎本 雅之  
【電話番号】 06-6220-3405

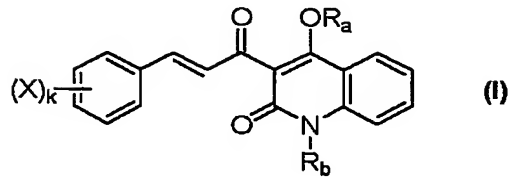
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 010238  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0212949

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (I)

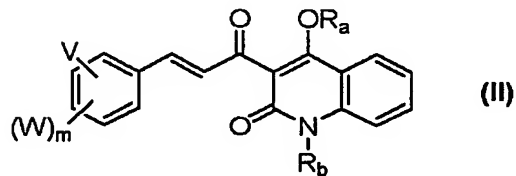


[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とするI型コラーゲン遺伝子転写抑制組成物。

## 【請求項 2】

式 (II)

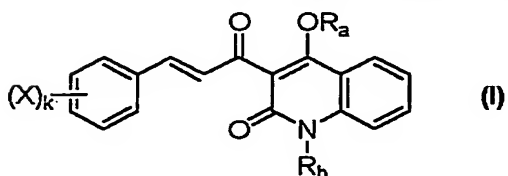


[式中、VはC2-C4アルキル基、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されたC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C2-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、シアノ基、カルボキシ基、C2-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1')$  $_2N$ -基( $R_1'$ はC2-C4アルキル基を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $R_3$ 及び $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)]を表し、Wは水素原子、ハロゲン原子、C1-C4アルキル基又はC1-C4アルコキシ基を表し、 $m$ は1又は2を表し、 $m$ が2の場合にはWは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物。

## 【請求項 3】

I型コラーゲン遺伝子の転写を抑制するための有効成分としての、式 (I)

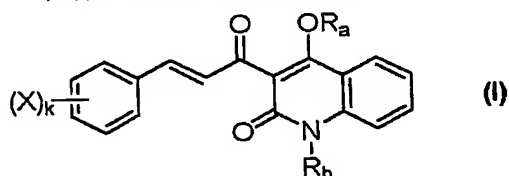


[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なつてよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用。

## 【請求項4】

I型コラーゲン遺伝子の発現量を減少させてコラーゲン蓄積量の低下を導くことにより組織の線維化を改善するための有効成分としての、式(I)

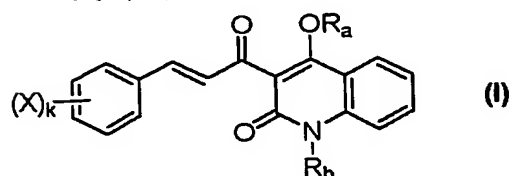


[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なつてよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用。

## 【請求項5】

式(I)

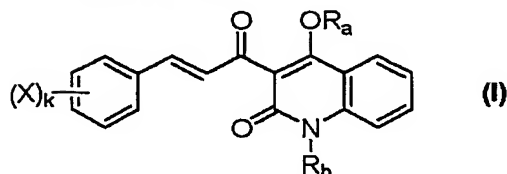


[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し

、 $k$ は1～4の整数を表し、 $k$ が2～4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]  
 で示される2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とする組織線維化改善組成物。

【請求項6】

有効量の式(I)

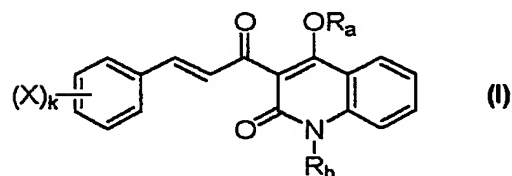


[式中、 $X$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、 $1$ は0～2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1～4の整数を表し、 $k$ が2～4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物を、組織の線維化を改善させる処置を必要とする哺乳動物患者に投与することを特徴とする組織線維化改善方法。

【請求項7】

TGF- $\beta$ の作用を抑制するための有効成分としての、式(I)

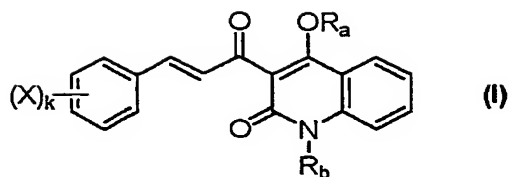


[式中、 $X$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、 $1$ は0～2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1～4の整数を表し、 $k$ が2～4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用。

【請求項8】

式(I)

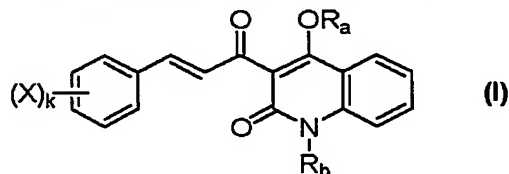


[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とするTGF- $\beta$ 作用抑制組成物。

【請求項9】

TGF- $\beta$ による毛髪退行期への移行促進を阻害して毛髪成長期の延長を導くことにより養毛効果を得るための有効成分としての、式(I)

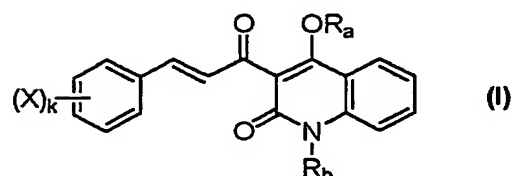


[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用。

【請求項10】

式(I)



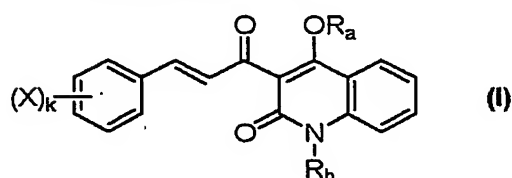
[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4ア

ルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基 ( $R_1$  はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基 ( $R_2$  は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基 ( $Z$  は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$  はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$  は1~4の整数を表し、 $k$  が2~4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$  及び  $R_b$  は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とする養毛組成物。

## 【請求項11】

有効量の式 (I)



[式中、 $X$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基 ( $R_1$  はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基 ( $R_1$  は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基 ( $R_2$  は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基 ( $Z$  は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$  はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$  は1~4の整数を表し、 $k$  が2~4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$  及び  $R_b$  は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物を、養毛処置を必要とする哺乳動物患者に投与することを特徴とする養毛方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】2(1H)-キノリノン化合物含有 I 型コラーゲン遺伝子転写抑制組成物

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、2(1H)-キノリノン化合物含有 I 型コラーゲン遺伝子転写抑制組成物等に関する。

## 【背景技術】

【0002】

肝硬変、間質性肺疾患、慢性腎不全（又は慢性腎不全に陥る疾患）、炎症後の過形成痕跡、術後の癒痕や熱傷性癒痕、強皮症、動脈硬化、高血圧等の疾患や異状においては、コラーゲンに代表されるような細胞外マトリックスの過度の集積により組織が線維化して硬化し、その結果、臓器・組織の機能低下や癒痕形成等に至る。このような細胞外マトリックスの過度の集積は、コラーゲン等の生合成と分解とのバランスの破綻に基づくコラーゲンの産生亢進により導かれる。実際、線維化した組織においては、コラーゲン遺伝子、特に I 型コラーゲン遺伝子の発現量が増加していることが観察されている（例えば、非特許文献 1 及び非特許文献 2 参照）。また、線維化した組織においては、サイトカインの 1 種である TGF- $\beta$  の量が上昇していることも観察されている（例えば、非特許文献 1 及び非特許文献 2 参照）。TGF- $\beta$  は、I 型コラーゲン遺伝子の発現量を増加させ、コラーゲンの産生亢進、ひいては、組織の線維化に関与していることが示されている（例えば、非特許文献 3 及び非特許文献 4 参照）。さらに、組織線維化のモデル動物に対し、抗 TGF- $\beta$  抗体や可溶性抗 TGF- $\beta$  受容体を投与することにより、組織の線維化が改善され、それに伴い組織機能が改善されることが明らかにされており（例えば、非特許文献 5、非特許文献 6 及び非特許文献 7 参照）、また TGF- $\beta$  の細胞内シグナル伝達に対して抑制的に働く化合物を投与することにより、組織の線維化が改善され、それに伴い組織機能が改善されることも知られている（例えば、非特許文献 8、非特許文献 9 及び非特許文献 10 参照）。

【0003】

【非特許文献 1】 J. Invest. Dermatol., 94, 365, (1990)

【非特許文献 2】 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 6642, (1991)

【非特許文献 3】 Lab. Invest., 63, 171, (1990)

【非特許文献 4】 J. Invest. Dermatol., 94, 365, (1990)

【非特許文献 5】 Diabetes, 45, 522-530, (1996)

【非特許文献 6】 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 12719-12724, (1999)

【非特許文献 7】 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 8015-8020, (2000)

【非特許文献 8】 Autoimmunity, 35, 277-282, (2002)

【非特許文献 9】 J. Hepatol., 37, 331-339, (2002)

【非特許文献 10】 Life Sci., 71, 1559-1606, (2002)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そこで、組織における I 型コラーゲン遺伝子の発現量を減少させ、コラーゲン蓄積量を低下させることにより、組織の線維化を改善させる薬剤（即ち、コラーゲン蓄積抑制剤や線維症治療剤）の開発・提供が切望されている。

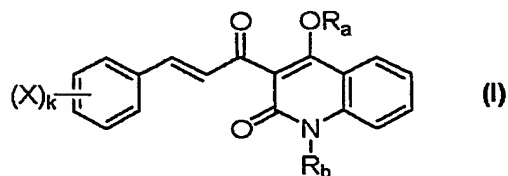
## 【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、かかる状況の下、鋭意検討した結果、下記の式 (I) で示される 2(1H)-キノリノン化合物が I 型コラーゲン遺伝子の転写を抑制する能力を有することを見出し、本発明に至った。

即ち、本発明は、

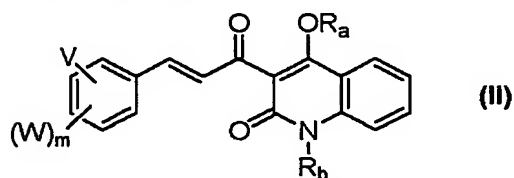
### 1. 式 (I)



[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基 ( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基 ( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基 ( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基 ( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基 ( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基 ( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基 ( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、kは1~4の整数を表し、kが2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される (有効成分としての) 2(1H)-キノリノン化合物 (以下、本化合物 (I) と記すことがある。) と不活性担体とを含有することを特徴とする I 型コラーゲン遺伝子転写抑制組成物 (以下、本発明転写抑制組成物と記すことがある。);

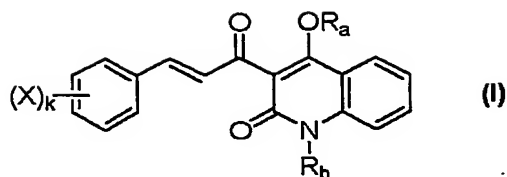
### 2. 式 (II)



[式中、VはC2-C4アルキル基、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されたC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C2-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基 ( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、シアノ基、カルボキシ基、C2-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1')_2N$ -基 ( $R_1'$ はC2-C4アルキル基を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基 ( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基 ( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基 ( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基 ( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基 ( $R_3$ 及び $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)]を表し、Wは水素原子、ハロゲン原子、C1-C4アルキル基又はC1-C4アルコキシ基を表し、mは1又は2を表し、mが2の場合にはWは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される 2(1H)-キノリノン化合物; (以下、本発明化合物 (II) と記すことがある。);

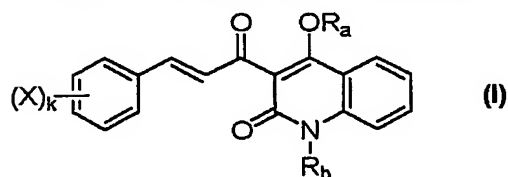
### 3. I 型コラーゲン遺伝子の転写を抑制するための有効成分としての、式 (I)



[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用；

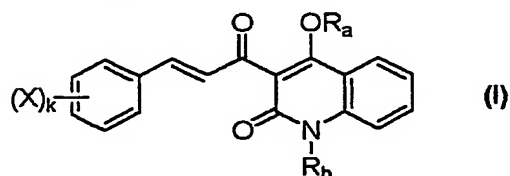
4. I型コラーゲン遺伝子の発現量を減少させてコラーゲン蓄積量の低下を導くことにより組織の線維化を改善するための有効成分としての、式(I)



[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)]を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用；

5. 式(I)

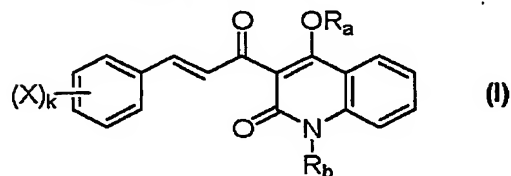


[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)]

と同一の意味を表す。)、 $R_1 O-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1 NH-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2 N-CO-$ 基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3 Z-$ 基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される(有効成分としての)2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とする組織線維化改善組成物(以下、本発明線維化改善組成物と記すことがある。);

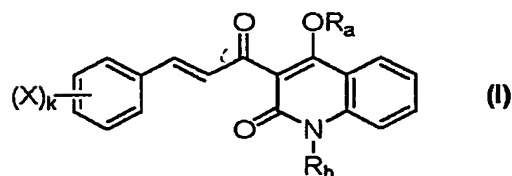
#### 6. 有効量の式(I)



[式中、 $X$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1-$ 基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、 $1$ は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2 N-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1 O-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1 NH-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2 N-CO-$ 基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3 Z-$ 基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物を、組織の線維化を改善させる処置を必要とする哺乳動物患者に投与することを特徴とする組織線維化改善方法;

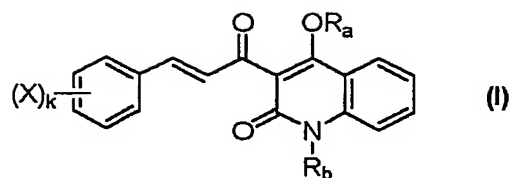
#### 7. TGF- $\beta$ の作用を抑制するための有効成分としての、式(I)



[式中、 $X$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1-$ 基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、 $1$ は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2 N-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1 O-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1 NH-CO-NH-$ 基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2 N-CO-$ 基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3 Z-$ 基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合には $X$ は相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用;

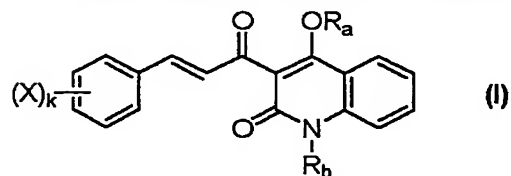
#### 8. 式(I)



[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される(有効成分としての)2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とするTGF- $\beta$ 作用抑制組成物(以下、本発明TGF- $\beta$ 作用抑制組成物と記すことがある。);

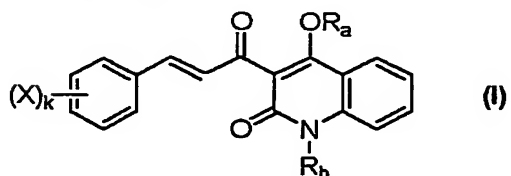
9. TGF- $\beta$ による毛髪退行期への移行促進を阻害して毛髪成長期の延長を導くことにより養毛効果を得るための有効成分としての、式(I)



[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合にはXは相異なってよく、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物の使用;

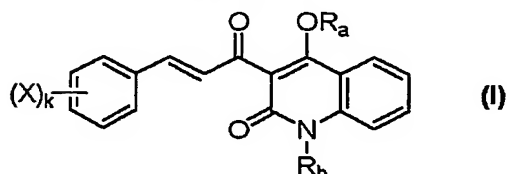
10. 式(I)



[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、1は0~2の整数

を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合には $X$ は相異なっており、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]  
 で示される(有効成分としての)2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とする養毛組成物(以下、本発明養毛組成物と記すことがある。);

#### 11. 有効量の式 (I)



[式中、 $X$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、 $R_1-S(O)_1$ -基( $R_1$ はC1-C4アルキル基を表し、 $1$ は0~2の整数を表す。)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、 $(R_1)_2N$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1O-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $R_1NH-CO-NH$ -基( $R_1$ は前記と同一の意味を表す。)、 $(R_2)_2N-CO$ -基( $R_2$ は水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。)、又は、 $R_3Z$ -基( $Z$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_3$ はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキル基を表す。)を表し、 $k$ は1~4の整数を表し、 $k$ が2~4の整数の場合には $X$ は相異なっており、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]  
 で示される2(1H)-キノリノン化合物を、養毛処置を必要とする哺乳動物患者に投与することを特徴とする養毛方法;  
 等を提供するものである。

#### 【発明の効果】

##### 【0006】

本発明により、組織におけるI型コラーゲン遺伝子の発現量を減少させ、コラーゲン蓄積量を低下させることにより、組織の線維化を改善させる組成物(即ち、コラーゲン蓄積抑制剤や線維症治療剤)等の開発・提供が可能となる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0007】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、

前記の $X$ におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられ、ハロゲン原子若しくはC1-C4アルコキシ基で置換されてもよいC1-C4アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基等があげられ、C2-C4アルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロペニル基等があげられ、C2-C4アルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロピニル基等があげられ、C1-C4アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基等があげられ、C1-C4アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等があげられる。

前記の $X$ における、 $R_1-S(O)_1$ -基としては、例えば、メチルチオ基、メタンスルフィニル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等があげられ、 $(R_1)_2N$ -基

としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等があげられ、 $R_1-CO-NH$ -基としては、例えば、アセチルアミノ基等があげられ、 $R_1O-CO-NH$ -基としては、例えば、メトキシカルボニルアミノ基等があげられ、 $R_1NH-CO-NH$ -基としては、例えば、メチルアミノカルボニルアミノ基等があげられ、 $(R_2)_2N-CO$ -基としては、例えば、アミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基等があげられ、 $R_3Z$ -基としては、例えば、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基等があげられる。  
前記の $R_a$ 及び $R_b$ におけるC1-C4アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基等があげられる。

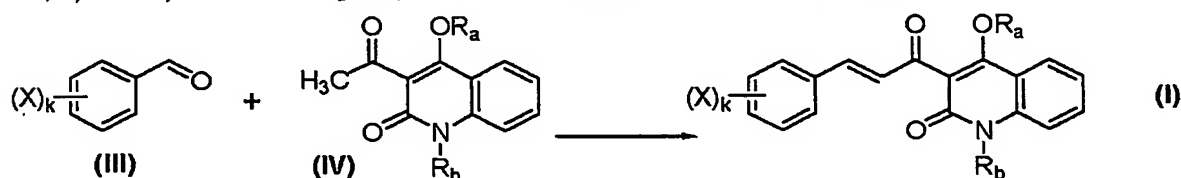
## 【0008】

本化合物 (I) の一部は、例えば、Chemical Papers (1997), 51, 33や、Synthetic Communications (2000), 30, 2735等の文献に記載されており、公知である。しかしながら、これらの文献には、組織内におけるI型コラーゲン遺伝子の転写抑制の効果、ひいてはコラーゲン蓄積量抑制の効果についての記載は無い。

本発明化合物 (II) は新規化合物である。WO97/35565号公報及びWO01/79187号公報にある種の概念的な骨格を有する化合物が開示されているが、本発明化合物 (II) と類似の構造を有する化合物の具体的な記載は何ら存在していない。また、当該文献には組織内におけるI型コラーゲン遺伝子の転写抑制の効果、ひいてはコラーゲン蓄積量抑制の効果についての記載は無い。

## 【0009】

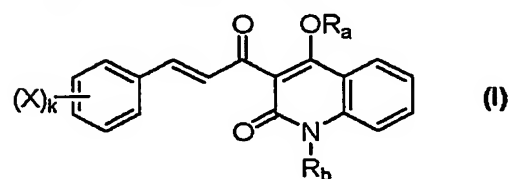
本化合物 (I) は、式 (III) (式中、X、Y及び $l$ は前記と同一の意味を表す。) で示される化合物と、式 (IV) (式中、 $R_a$ 及び $R_b$ は前記と同一の意味を表す。) で示される化合物とを反応させる (Russian J. General Chem. (2001), 71, 1257 参照) ことにより製造することができる。



## 【0010】

表1に、化合物番号(1)～(33)で表される本化合物 (I) を例示する。

表1 本化合物 (I)



## 【0011】

【表1】

化合物番号	(X) <sub>k</sub>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>
(1)	H	H	H
(2)	H	H	CH <sub>3</sub>
(3)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(4)	3-Cl	H	H
(5)	3-CH <sub>3</sub>	H	H
(6)	4-CF <sub>3</sub>	H	H
(7)	3-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H
(8)	3-CH=CHCH <sub>3</sub>	H	H
(9)	3-C≡CH	H	H
(10)	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
(11)	4-SCH <sub>3</sub>	H	H
(12)	4-S(O)CH <sub>3</sub>	H	H
(13)	4-S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
(14)	4-NO <sub>2</sub>	H	H
(15)	3-CN	H	H
(16)	4-COOH	H	H
(17)	4-COOCH <sub>3</sub>	H	H
(18)	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
(19)	3-NHCOCH <sub>3</sub>	H	H
(20)	3-NHCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
(21)	3-CONH <sub>2</sub>	H	H
(22)	3-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
(23)	3-OCHF <sub>2</sub>	H	H
(24)	4-OCF <sub>3</sub>	H	H
(25)	4-OCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H
(26)	2-SCF <sub>3</sub>	H	H
(27)	3, 4-Cl <sub>2</sub>	H	H
(28)	2, 4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
(29)	3-CH <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>	H	H
(30)	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , 4-OH	H	H
(31)	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl	H	H
(32)	3-Cl, 4-OCF <sub>3</sub>	H	H
(33)	3-F, 4, 5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H

## 【0012】

本化合物 (I) は、I 型コラーゲン遺伝子の転写を抑制する能力を有する。当該能力は、I 型コラーゲン遺伝子の発現量を減少させてコラーゲン蓄積量の低下を導くことにより組織の線維化を改善するために重要である。よって、本化合物 (I) は、I 型コラーゲン

遺伝子の発現量を減少させてコラーゲン蓄積量の低下を導くことにより組織の線維化を改善するための組成物（医薬品、化粧品、食品添加物等）の有効成分として利用することができる。

本発明転写抑制組成物や本発明線維化改善組成物の適用可能な疾患としては、例えば、コラーゲンの過度の集積により組織が線維化することにより硬化し、その結果、臓器等の組織の機能低下や瘢痕形成等を来す疾患（即ち、線維症等）をあげることができる。具体的には例えば、肝硬変、間質性肺疾患、慢性腎不全（又は慢性腎不全に陥る疾患）、炎症後の過形成痕跡、術後の瘢痕や熱傷性瘢痕、強皮症、動脈硬化、高血圧等の疾患や異状等をあげることができる。因みに、肝硬変においては、1つの例として、C型又はB型肝炎ウイルスが慢性的な炎症を誘発し、TGF- $\beta$ の量が上昇することにより、肝線維化（特に、I型・III型コラーゲンの蓄積）を引き起こして当該疾患となることがすでに知られている（例えば、Clin. Liver Dis., 7, 195-210 (2003) 参照）。間質性肺疾患においては、1つの例として、ダニ・ウイルス・結核菌等による肺炎を誘発してTGF- $\beta$ の量が上昇し、肺線維化を引き起こして当該疾患となると考えられている。糖尿病性腎症やIgA腎症等の慢性腎不全においては、前者では高血糖によって腎糸球体でTGF- $\beta$ の量が上昇し、後者ではIgAが腎糸球体に蓄積することにより、腎炎を誘発してTGF- $\beta$ の量が上昇し、腎線維化（特に、I型・IV型コラーゲンの蓄積）を引き起こして当該疾患となることがすでに示唆されている（例えば、Am. J. Physiol. Renal Physiol., 278, F830-F838 (2000)、Kidney Int., 64, 149-159 (2003) 参照）。尚、糖尿病性腎症のモデル動物であるdb/dbマウスとは、摂食を抑制するレプチン受容体に変異をもつため、過食により高血糖となり自然発症的に糖尿病を併発するものである。db/dbマウスは、正常マウスに比較して血中グルコース濃度が約4倍高く、腎糸球体線維化とTGF- $\beta$ 量との増加が認められている（例えば、Am. J. Pathol., 158, 1653-1663 (2001) 参照）。またIgA腎症のモデル動物である抗Thy-1ラットとは、抗Thy-1抗体を正常ラットに投与することにより、人工的に腎線維化を引き起こさせたものである。当該モデル動物に対して抗TGF- $\beta$ 受容体抗体を投与することにより、腎線維化が抑制されることが示されている（例えば、Kidney Int., 60, 1745-1755 (2001) 参照）。強皮症においては、その原因は不明だが、そのモデル動物であるTskマウスに対し、TGF- $\beta$ 阻害剤を投与することにより皮膚線維化の改善が認められている（例えば、J. Invest. Dermatol., 118, 461-470 (2001) 参照）。以上のことから、TGF- $\beta$ の作用を抑制する化合物は、TGF- $\beta$ によるコラーゲン合成促進を阻害して組織の線維化を抑制し、線維症治療効果を得るための組成物（医薬品、化粧品、食品添加物等）の有効成分として利用することができるのである。

かかる本発明転写抑制組成物や本発明線維化改善組成物は、本化合物(I)と不活性担体とを含有する。これらの組成物中に含有される本化合物(I)は、通常、0.01重量%~99.99重量%であり、不活性担体は、通常、99.99重量%~0.01重量%である。該不活性担体は、薬学的に許容される担体や賦形剤であり、本発明転写抑制組成物や本発明線維化改善組成物はさらに、医薬品添加剤、化粧品添加剤、食品添加剤等を含有してもよい。

#### 【0013】

また、本化合物(I)は、後述する実施例3にも示されるように、TGF- $\beta$ が有するI型コラーゲン遺伝子の転写促進能力を阻害する。即ち、本化合物(I)はTGF- $\beta$ の作用を抑制する能力を有するTGF- $\beta$ アンタゴニストである。よって、本化合物(I)は、TGF- $\beta$ 作用抑制組成物の有効成分として利用することもできる。TGF- $\beta$ は、毛髪の成長サイクルにおける成長期（以下、毛髪成長期と記すこともある。）から退行期（以下、毛髪退行期と記すこともある。）への移行を促進する能力を有することが知られている[J. Invest. Dermatol., 111, 948-954 (1998)、FASEB J., 16, 1967-1969 (2002)]。さらに、抗TGF- $\beta$

抗体や、TGF- $\beta$ 阻害剤であるFetuin等は、TGF- $\beta$ による毛の伸長抑制作用に対して拮抗的に働き、毛の伸長促進作用を示すことが報告されている[J. Invest. Dermatol., 118, 993-997 (2002)、公開特許公報 特開2000-342296]。よって、本化合物(I) (及びこれを有効成分として含有するTGF- $\beta$ 作用抑制組成物)は、TGF- $\beta$ による毛髪退行期への移行促進を阻害して毛髪成長期の延長を導くことにより養毛効果を得るために利用してもよい。

かかる本発明TGF- $\beta$ 抑制組成物や本発明養毛組成物は、本化合物(I)と不活性担体とを含有する。これらの組成物中に含有される本化合物(I)は、通常、0.01重量%~99.99重量%であり、不活性担体は、通常、99.99重量%~0.01重量%である。当該不活性担体は、薬学的に許容される担体や賦形剤であり、本発明TGF- $\beta$ 抑制組成物や本発明養毛組成物はさらに、医薬品添加剤、化粧品添加剤、食品添加剤等を含有してもよい。

#### 【0014】

上記組成物に用いられる薬学的に許容される担体、賦形剤、医薬品添加剤、食品添加剤、化粧品添加剤等は、当該組成物の具体的用途に応じて適宜選択することができる。また、当該組成物の形態も、具体的用途に応じて、例えば、種々の固体、液体等の形態とすることができる。

例えば、本化合物(I)を医薬品の有効成分として用いる場合には、具体的な形態として、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、シロップ剤、カプセル剤、懸濁化剤、エマルジョン剤、エキス剤及び丸剤等の経口剤、注射剤、外用液剤や軟膏剤等の経皮吸収剤、坐剤及び局所剤等の非経口剤等をあげることができる。

経口剤は、例えば、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、澱粉、コーンスターチ、白糖、乳糖、おどろ糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、大豆レシチン、ショ糖、脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ケイ酸マグネシウム、無水ケイ酸等の担体や賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、希釈剤、保存剤、着色剤、香料、安定化剤、保湿剤、防腐剤、酸化防止剤等の医薬品添加剤を用いて、通常の方法に従って製造することができる。

投与量は、投与される哺乳動物の年令、性別、体重、疾患の程度、本発明の組成物の種類、投与形態等によって異なるが、通常は経口の場合にはヒト成人で1日あたり有効成分量として約1mg~約2g、好ましくは有効成分量として約5mg~約1gを投与すればよい。また、前記の1日の投与量を1回又は数回に分けて投与することができる。

非経口剤のうち、注射剤は、生理食塩水、滅菌水リソゲル液等の水溶性溶剤、植物油、脂肪酸エステル等の非水溶性溶剤、ブドウ糖、塩化ナトリウム等の等張化剤、溶解補助剤、安定化剤、防腐剤、懸濁化剤、乳化剤等の医薬品添加剤を用いて、通常の方法に従って製造することができる。外用液剤、ゲル状軟膏等の経皮吸収剤、直腸内投与のための坐剤等も通常の方法に従って製造することができる。このような非経口剤を投与するには、注射(皮下、静脈内等)、経皮投与、直腸投与すればよい。局所剤は、例えば、本化合物(I)をエチレンビニル酢酸ポリマー等の徐放性ポリマーのペレットに取り込ませて製造することができる。このペレットを治療すべき組織中に外科的に移植すればよい。

投与量は、投与される哺乳動物の年令、性別、体重、疾患の程度、本発明の組成物の種類、投与形態等によって異なるが、通常は注射の場合にはヒト成人で有効成分量として約0.1mg~約500mgを投与すればよい。また、前記の1日の投与量を1回又は数回に分けて投与することができる。

本化合物(I)を化粧品に添加して用いる場合には、当該化合物が添加された化粧品の具体的な形態としては、例えば、液状、乳状、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、エアゾール、ムース等をあげることができる。ローションは、例えば、懸濁剤、乳化剤、保存剤等の化粧品添加剤を用いて、通常の方法に従って製造することができる。

投与量は、投与される哺乳動物の年令、性別、体重、疾患の程度、本発明の組成物の種類、投与形態等によって異なるが、通常ヒト成人で有効成分量として約0.01mg~約

50mgを投与すればよい。また、前記の1日の投与量を1回又は数回に分けて投与することができる。

本化合物(I)を食品添加物として用いる場合には、当該添加物が添加された食品の具体的な形態としては、例えば、粉末、錠剤、飲料、摂取可能なゲル若しくはシロップとの混合液状物、例えば、調味料、和菓子、洋菓子、氷菓、飲料、スプレッド、ペースト、漬物、ビン缶詰、畜肉加工品、魚肉・水産加工品、乳・卵加工品、野菜加工品、果実加工品、穀類加工品等の一般的な飲食物や嗜好物等をあげることができる。また、家畜、家禽、蜜蜂、蚕、魚等の飼育動物のための飼料や餌料への添加も可能である。

投与量は、投与される哺乳動物の年令、性別、体重、疾患の程度、本発明の組成物の種類、投与形態等によって異なるが、通常ヒト成人で有効成分量として約0.1mg~約500mgを投与すればよい。また、前記の1日の投与量を1回又は数回に分けて投与することができる。

#### 【実施例】

##### 【0015】

以下に実施例を挙げ、本発明を更に具体的に説明する。

実施例1 本化合物(I) [化合物番号(32)]の合成

3-アセチル-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン0.60g、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド1.99g、ピリジン10ml及びピペリジン88 $\mu$ lの混合物を、還流下に終夜加熱した。室温に冷却した後、反応液に水50mlを添加し、析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフラン40ml、ヘキサン60mlで洗浄することにより、4-ヒドロキシ-3-[3-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキシ-2-プロペニル]-2(1H)-キノリノン [化合物番号(32)]の黄色結晶0.92gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.26 (t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.32 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.65~7.75 (2H), 7.87 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.87 (d, 1H,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 8.03 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.07 (s, 1H), 8.60 (d, 1H,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 11.56 (s, 1H), 17.71 (s, 1H)

##### 【0016】

実施例2 (I型コラーゲン遺伝子の転写調節領域と結合されたレポーター遺伝子を有するプラスミドの調製)

正常ヒト胎児皮膚線維芽細胞 (Clontech社、カタログ番号CC-2509)  $1 \times 10^8$ 細胞を37℃、5%  $\text{CO}_2$ 雰囲気下で一晩培養した。培養された細胞をPBSで2回洗浄した後、PBS 3mlを加えセルスクレイパー (Nalgen、カタログ番号179693)を用いて細胞を器壁から剥がした。剥がされた細胞を遠心分離(1,500rpm、4℃、15分間)により集め、これをPBS 20mlに懸濁して再度遠心分離した。得られた沈殿に、DNA Extraction Kit (Stratagene社、カタログ番号200600)のSolution 2を11ml、pronaseを4.8 $\mu$ lそれぞれ加えて60℃にて1時間振とうした後、得られた混合液を氷中に10分間放置した。次に、当該混合液に上記キットのSolution 3を4ml加えて混合した後、これを氷中に5分間放置した。遠心分離(3,000rpm、4℃、15分間)し、上清を回収した。回収された上清に、当該上清1ml当たり2 $\mu$ lのRNaseを加え、37℃で15分間放置した。この混合液に、2倍容量のエタノールを加えて混合し、出現した白い糸状の物質(ゲノムDNA)を回収した。回収されたゲノムDNAを70%エタノールで洗浄した後、風乾した。風乾されたゲノムDNAを10mM Tris-HCl, 1mM EDTA (pH 8.0) (以下、TEと記す。) 500 $\mu$ lに溶解した。

得られたゲノムDNA溶解液(ゲノムDNA 1 $\mu$ g相当量)と、配列番号1で示される塩基配列からなるオリゴヌクレオチド及び配列番号2で示される塩基配列からなるオリゴヌクレオチド(10pmol/ $\mu$ l)各1 $\mu$ l、蒸留水 29 $\mu$ l、TaKaRa LA Taq (宝酒造社、カタログ番号RR002A)に添付されたbuffer 5 $\mu$ l、 $\text{Mg}^{2+}$ 溶液 5 $\mu$ l、dNTP mixture 5 $\mu$ l及びTaKaRa LA Taq (宝

酒造社、カタログ番号RR002A) 0.5  $\mu$ lを混合した。得られた混合液を94℃、5分間保温した後、94℃、1分間次いで60℃、1分間さらに72℃、1分間の保温を1サイクルとしてこれを30サイクル行った。当該混合液を2%アガロースゲル電気泳動に供することにより、約0.5 kbのDNAを回収した。回収されたDNAをフェノール・クロロホルム処理した後、エタノール沈殿することによりDNAを回収した。回収されたDNAを超純水に溶解し、この溶解液にNheI 2.5  $\mu$ l及びHindIII 2.5  $\mu$ lを加え、37℃で3時間保温した。次いで、当該溶解液を2%アガロースゲル電気泳動に供することにより、約3.5 kbのDNAを回収した。回収されたDNAをエタノール沈殿することにより再びDNA (以下、コラーゲンプロモーターDNAと記す。)を回収した。

一方、ホタルルシフェラーゼをコードする塩基配列を有するベクターpGL3 (Promega社、カタログ番号E1751)をNheI及びHindIIIで消化した後、上記と同様にアガロースゲル電気泳動に供することにより、約5 kbのDNAを回収した。回収されたDNAをエタノール沈殿することにより再びDNAを回収した。回収されたDNAに蒸留水44  $\mu$ l、Alkaline Phosphatase (宝酒造、カタログ番号2120A)に添付されたBuffer 5  $\mu$ l及びAlkaline Phosphatase (宝酒造社、カタログ番号2120A) 1  $\mu$ lを加えて、この混合液を65℃で30分間保温した。次に、当該混合液を2回フェノール・クロロホルム処理した後、エタノール沈殿することによりDNA (以下、LucベクターDNAと記す。)を回収した。次いで、上記コラーゲンプロモーターDNA 約20 ngとLucベクターDNA 約20 ngとを混合した後、DNA Ligation kit Ver2 酵素溶液を同量添加して16℃で一昼夜保温した。当該混合液に大腸菌5Hd $\alpha$  (TOYOBO社、カタログ番号DNA-903)を加えて氷中に30分間放置し、次いで42℃、45秒間保温した後、得られた大腸菌を50  $\mu$ g/ml アンピシリンナトリウム (ナカライ社、カタログ番号027-39)を含むLBプレートに播種し、37℃、一昼夜放置した。出現したシングルコロニーを50  $\mu$ g/ml アンピシリンを含むLB培地2 mlで37℃、12時間培養した。得られた培養液からAUTOMATIC DNA ISOLATION SYSTEM PI-50 (KURABO社)を用いてプラスミドDNAを調製した。調製されたプラスミドDNAの塩基配列をDNAシーケンサーで分析した。その結果、当該プラスミド (以下、COL-Lucと記す。)は、ヒト由来のI型コラーゲン $\alpha$ 2鎖遺伝子の転写調節領域の-3500~+57 (転写開始点を+1とする。)の塩基配列の下流に、レポーター遺伝子としてホタルルシフェラーゼのアミノ酸配列をコードする塩基配列が接続されてなる塩基配列を保有していることが確認された。

#### 【0017】

実施例3 (レポーター遺伝子の発現量を指標とした被験化合物が有するI型コラーゲン遺伝子の転写調節能力の測定)

正常ヒト胎児皮膚線維芽細胞 1 x 10<sup>6</sup>細胞を100 mmディッシュに播種し、非働化牛胎児血清 (以下、FBSと記す。Gibco社、カタログ番号21140-079)を10 (v/v) %含むDulbecco's-MEM (日本製薬社、カタログ番号05919)培地 (以下、当該培地をD-MEM (+)と記す。)中で37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下において一晚培養した。次いで培地を、FBSを含まないDulbecco's-MEM培地 (以下、当該培地をD-MEM (-)と記す。)に置換した。

D-MEM (-) 300  $\mu$ lに、COL-Luc 5  $\mu$ g及びpCMV- $\beta$ -gal (Invitrogen社、カタログ番号10586-014) 5  $\mu$ gを加え、得られた混合液を室温で5分間放置した (溶液1)。また、D-MEM (-) 300  $\mu$ lにLipofectine (Gibco社、カタログ番号18292-011) 20  $\mu$ lを加え、得られた混合液を室温で45分間放置した (溶液2)。次に、溶液1と溶液2とを混合し、これを室温で10分間放置した後、当該混合液にD-MEM (-) 5.4 mlを加えて混合した。当該混合液を前記正常ヒト胎児皮膚線維芽細胞に添加した後、当該細胞を37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で培養した。6時間後、ディッシュから培養上清を除き、細胞を

PBSで2回洗浄した後、ディッシュに0.25%トリプシンを含むPBS 1mlを添加してディッシュから細胞を剥がした。剥がされた細胞にD-MEM(+)を加えてよく混合した後、当該混合物を12ウェルプレートに1mlずつ分注し、これを37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で終夜培養した。翌日、各ウェルをD-MEM(-)で2回洗浄した後、0.1% FBSを含むDulbecco's-MEM培地(以下、当該培地をD-MEM(0.1%)と記す。)1mlに置換した。

このようにして培養された細胞に、化合物番号(32)で示される本化合物(I)をそれぞれ100μMとなるようジメチルスルホキシド(以下、DMSOと記す。)に溶解させてなる溶液10μlを添加した(最終濃度1μM)。尚、対照ではDMSO10μlのみを添加した。

1時間後、TGF-β(Pepro Tech社)の0.5μg/ml水溶液又は蒸留水を10μl添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下でさらに40時間培養した。培養された細胞をPBSで2回洗浄した後、これに細胞溶解剤(東洋インキ社、カタログ番号PD10)200μlを加え細胞を剥がした。剥がされた細胞を細胞懸濁液として回収した後、これを遠心分離(15,000rpm、4℃、5分間)することにより、上清を回収した。回収された上清各50μlを96ウェルプレートに移した後、MICROLUMAT

LB96P(EG&G BERTHOLD社製)を用いて、Lucアッセイ溶液(20mM Tricine(pH7.8)、2.67mM MgSO<sub>4</sub>、0.1mM EDTA、33.3mM DTT、270μM Coenzyme A、530μMATP、470μM Luciferin)50μlを当該プレートに自動分注した後、各ウェル内の発光量を測定した(Delay:1.6秒、Meas. Interval:20秒)。

一方、回収された上清又は細胞溶解剤50μlを、予め96ウェルプレートに分注されたβ-gal基質溶液(5.8mM o-nitrophenyl-beta-D-galactopyranoside、1mM MgCl<sub>2</sub>、45mM 2-メルカプトエタノール)50μlに加えて37℃、2時間インキュベートした後、マイクロプレートリーダーを用いて各ウェル内の420nmの吸光度を測定した。得られた値を基にし、次式に従って転写活性を算出した。

転写活性 = [発光量(上清添加区) - 発光量(細胞溶解剤添加区)] / [420nm吸光度(上清添加区) - 420nm吸光度(細胞溶解剤添加区)]

次に、算出された転写活性を基にし、次式に従って、TGF-βが有するI型コラーゲン遺伝子の転写促進能力に対する被験化合物の阻害効果を阻害度として算出した。

阻害度 = [転写活性(DMSO及びTGF-β添加試験区) - 転写活性(化合物及びTGF-β添加試験区)] / [転写活性(DMSO及びTGF-β添加試験区) - 転写活性(DMSO及びTGF-β無添加試験区)] × 100

化合物番号(32)で示される本化合物(I)の阻害度は、いずれも70以上であった。これらの化合物が、TGF-βが有するI型コラーゲン遺伝子の転写促進能力を阻害し、I型コラーゲン遺伝子の転写を抑制する能力を有することが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0018】

本発明により、組織におけるI型コラーゲン遺伝子の発現量を減少させ、コラーゲン蓄積量を低下させることにより、組織の線維化を改善させる組成物(即ち、コラーゲン蓄積抑制剤や線維症治療剤)等の開発・提供が可能となる。

【配列表フリーテキスト】

【0019】

配列番号1

PCR用プライマーとしてI型コラーゲン遺伝子の転写調節領域を増幅するために設計されたオリゴヌクレオチド

配列番号2

PCR用プライマーとしてI型コラーゲン遺伝子の転写調節領域を増幅するために設計されたオリゴヌクレオチド

配列番号 3

PCR用プライマーとしてI型コラーゲン遺伝子のDNAを検出するために設計されたオリゴヌクレオチド

配列番号 4

PCR用プライマーとしてI型コラーゲン遺伝子のDNAを検出するために設計されたオリゴヌクレオチド

配列番号 5

プローブとしてI型コラーゲン遺伝子のDNAを検出するために設計されたオリゴヌクレオチド

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> Sumitomo Chemical Company Limited

<120> Composition for inhibiting transcription of I-type collagen gene comprising 2(1H)-Quinolinon compound

<130> P156232

<160> 5

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify collagen promoter DNA

<400> 1

ccaagctagc gaaattatct tttctttcat ag 32

<210> 2

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify collagen promoter DNA

<400> 2

ccaaaagctt gcagtcgtgg ccagtacc 28

<210> 3

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to detect collagen DNA

<400> 3

atggtggcag ccagtttga 19

<210> 4

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to detect collagen DNA

<400> 4

caggtacgca atgctgttct tg 22

<210> 5

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide probe to detect collagen DNA

<400> 5

ctcgccttca tgcgcctgct agc 23

## 【書類名】 要約書

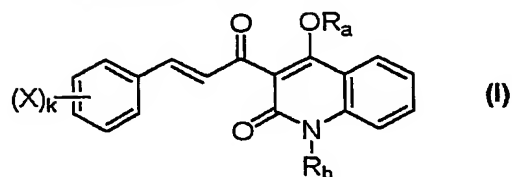
## 【要約】

## 【課題】

組織における I 型コラーゲン遺伝子の発現量を減少させ、コラーゲン蓄積量を低下させることにより、組織の線維化を改善させる薬剤の開発・提供が切望されている。

## 【解決手段】

本発明は、式 (I)



[式中、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいC1-C4アルキル基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基等を表し、kは1～4を表し、kが2～4の場合にはXは相異なつてよく、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、同一又は相異なり、水素原子又はC1-C4アルキル基を表す。]

で示される2(1H)-キノリノン化合物と不活性担体とを含有することを特徴とする I 型コラーゲン遺伝子転写抑制組成物等に関する。

【選択図】        なし

【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 P156232  
【提出日】 平成15年10月28日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2003-324150  
【補正をする者】  
【識別番号】 000002093  
【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100093285  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 久保山 隆  
【手続補正1】  
【補正対象書類名】 特許願  
【補正対象項目名】 発明者  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中三丁目 1 番 9 8 号 住友化学工業株式会社  
内  
【氏名】 東 清史  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中三丁目 1 番 9 8 号 住友化学工業株式会社  
内  
【氏名】 富ヶ原 祥隆  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中三丁目 1 番 9 8 号 住化テクノサービス株  
式会社内  
【氏名】 高橋 淳也  
【その他】 誤記理由に関しまして、特願 2 0 0 3 - 3 2 4 1 5 0（出願日：  
平成 1 5 年 9 月 1 7 日）の願書におきまして、本来、その発明者  
の欄に「東 清史、富ヶ原 祥隆、高橋 淳也」の 3 名を記載す  
べきところ、過誤により「東 清史、富ヶ原 祥隆、高橋 淳也  
、高橋 千鶴子」の 4 名を記載し、「高橋 千鶴子」を誤って記  
載してしまいました。さらに富ヶ原 祥隆氏の氏名に関して漢字  
表記を誤り、本来、「富ヶ原 祥隆」と漢字表記すべきところ、  
「富ヶ原 祥隆」と記載してしまいました。よって、当該両誤記  
を訂正したく存じます。尚、本手続補正書と同一日付けで提出し  
ます手続補正書に真の発明者である者及び真の発明者でない者  
による宣誓書を添付致します。

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-324150
受付番号	50301783847
書類名	手続補正書
担当官	鈴木 夏生 6890
作成日	平成 15 年 12 月 8 日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【補正をする者】

【識別番号】	000002093
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区北浜 4 丁目 5 番 33 号
【氏名又は名称】	住友化学工業株式会社

## 【代理人】 申請人

【識別番号】	100093285
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区北浜 4-5-33 住友化学 知的財産センター株式会社内
【氏名又は名称】	久保山 隆

特願 2 0 0 3 - 3 2 4 1 5 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 0 9 3 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区北浜 4 丁目 5 番 3 3 号

氏 名

住友化学工業株式会社